

analyse est une mine d'informations sur les conditions de l'Univers primordial, mais aussi sur celles qui ont prévalu tout au long de la propagation du rayonnement à travers le cosmos. Un modèle cosmologique se doit de reproduire correctement ce spectre, un test souvent fatal pour les modèles cosmologiques concurrents du modèle standard.

Dans le cas du modèle de Dirac-Milne, l'annihilation matière-antimatière dans le plasma primordial a provoqué des ondes acoustiques dont l'échelle spatiale est d'environ un degré, ce qui est justement l'échelle angulaire du pic principal du spectre d'anisotropies du fond diffus cosmologique. Cependant, nous sommes encore loin de pouvoir justifier la hauteur relative des pics suivants dans ce modèle. C'est probablement l'un des défis les plus importants du modèle de Dirac-Milne. Si nous parvenons à reproduire ces pics, il est certain que la communauté des cosmologistes s'intéressera de près à ce modèle.

Le chemin est encore long pour passer tous les tests cosmologiques, mais le modèle de Dirac-Milne offre déjà des pistes de réflexion intéressantes et encourageantes. Il est séduisant d'avoir un modèle qui permettrait de se dispenser de matière noire, d'énergie noire et de l'inflation, trois hypothèses essentielles au modèle standard, mais qui posent de nouvelles questions sans réponse. Un autre intérêt du modèle de Dirac-Milne est de pouvoir être testé dans des expériences de physique des particules.

UN MODÈLE EN TEST AU CERN

En particulier, la mesure d'un comportement anormal des antiparticules dans le champ gravitationnel de la Terre serait un indice fort. Dès la fin des années 1960, Fred Witteborn et William Fairbank, de l'université Stanford, se sont intéressés à la mesure de la masse gravitationnelle de l'électron, dans le but de réaliser ensuite la même mesure pour le positron, son antiparticule. Mais du fait de la très faible masse de l'électron, leur mesure était très perturbée par le bruit électromagnétique ambiant, occultant l'effet de la gravitation.

Après cette première tentative, Michael Holzschteier et ses collègues, au Cern, ont conçu l'expérience *PS-200* pour réaliser une mesure similaire sur des antiprotons, bien plus lourds que les positrons. Mais malgré cela, à partir du milieu des années 1990, il était devenu clair que le bruit électromagnétique rendait très difficiles, pour ne pas dire impossibles, les expériences de mesure d'effets gravitationnels sur des particules chargées. C'est donc sur des atomes d'antihydrogène (électriquement neutre) que les expériences *AEgIS*, *Gbar* et *ALPHA-g* tentent aujourd'hui au Cern de mesurer l'effet du champ gravitationnel sur l'antimatière.

Ces expériences sont installées auprès d'un nouvel anneau de décélération du Cern, *Elena* (pour *Extremely low energy antiproton ring*, anneau d'antiprotons à extrêmement basse énergie) où des antiprotons (d'abord produits lors de collisions à haute énergie) sont ralentis pour atteindre des énergies de seulement 0,1 mégaelectronvolt. Il est alors possible de

Dans l'expérience *Gbar*, les antiprotons sont refroidis à quelques dizaines de microkelvins

les combiner avec des positrons (produits par un accélérateur linéaire qui bombarde d'électrons un bloc de tungstène) pour produire des atomes d'antihydrogène.

Notons que tout au long de leur vie, les anti-atomes produits doivent être isolés de tout contact avec la matière grâce à des pièges électromagnétiques, faute de quoi ils s'annihilent presque aussitôt. Dans l'expérience *Gbar*, les antiprotons sont d'abord dotés de deux positrons. Ainsi chargés, ces ions restent faciles à manipuler et à piéger dans un champ électromagnétique. Ils sont alors refroidis à une température de quelques dizaines de microkelvins, ce qui correspond à une vitesse de l'ordre de un mètre par seconde. Ensuite, grâce à un laser, on leur arrache un des deux positrons, ce qui fournit des atomes d'antihydrogène, électriquement neutres et soumis à la seule force de pesanteur. Lors d'une chute libre d'environ 20 centimètres, les chercheurs étudieront leur mouvement pour voir s'il diffère de celui des atomes de matière. Les trois expériences présentent des stratégies de mesures différentes (voir la figure page 42), ce qui permettra de comparer leurs résultats et de voir s'ils sont cohérents.

Depuis novembre 2018, les installations du Cern ont été fermées pour une période de 2,5 ans pour mettre à jour le *LHC* et y augmenter la fréquence des collisions et pour améliorer toutes les expériences. Il n'y aura donc pas de production d'antiprotons au cours de cette période. Mais dès 2021, les équipes de *AEgIS*, *Gbar* et *ALPHA-g* seront prêtes pour voir si oui ou non les atomes d'antimatière « tombent vers le haut ». ■

BIBLIOGRAPHIE

G. Chardin, **L'insoutenable gravité de l'univers**, Le Pommier, 2018.

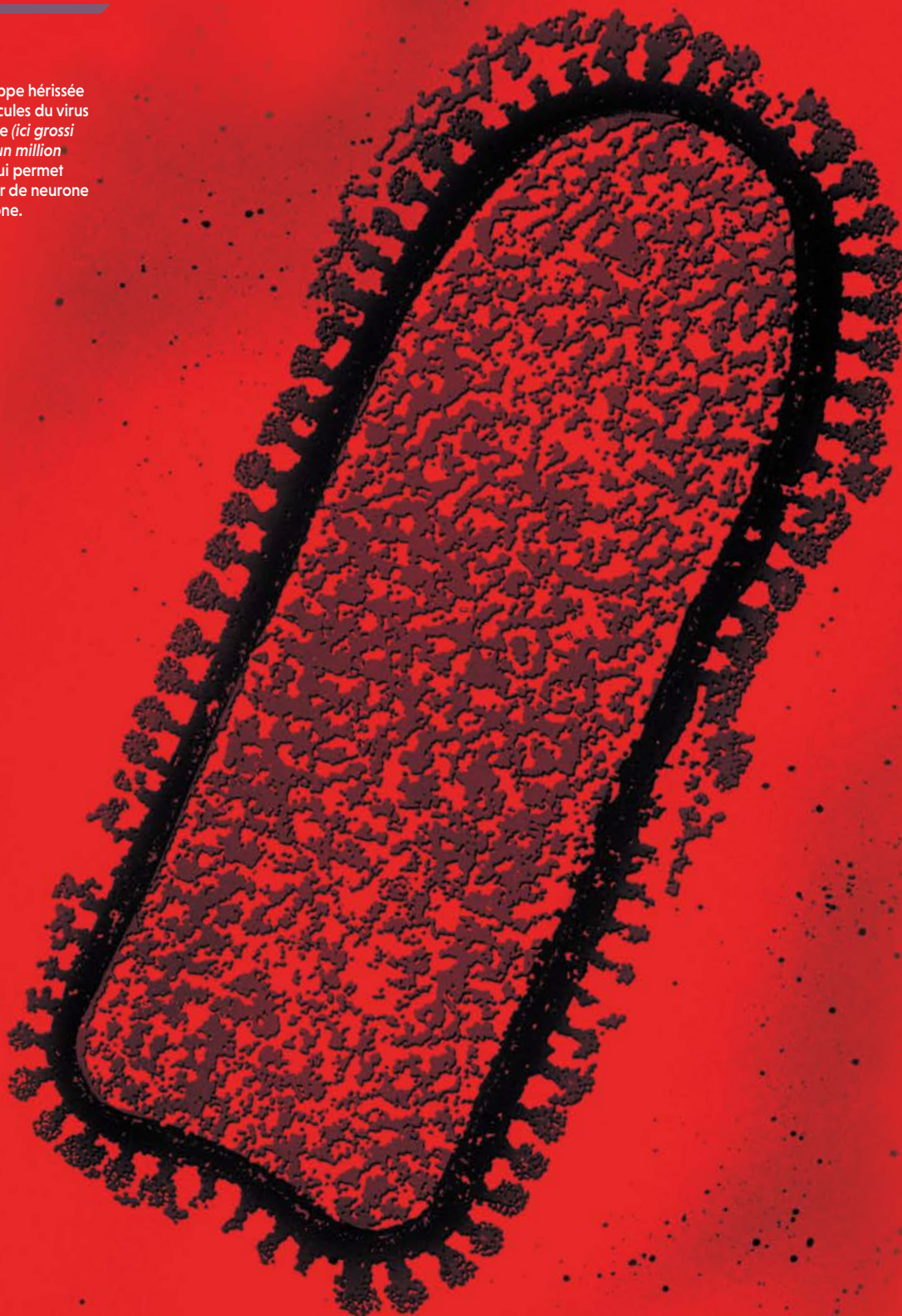
G. Manfredi et al., **Cosmological structure formation with negative mass**, *Phys. Rev. D.*, vol. 98, 023514, 2018.

P. Indelicato et al., **The GBAR project, or how does antimatter fall ?**, *Hyperfine Interactions*, vol. 228, n° 1-3, pp. 141-150, 2014.

A. Benoît-Lévy et G. Chardin, **Introducing the Dirac-Milne universe**, *Astronomy & Astrophysics*, vol. 537, A78, 2012.

R. H. Price, **Negative mass can be positively amusing**, *Am. J. Phys.*, vol. 61(3), pp. 216-217, 1993.

L'enveloppe hérissée de molécules du virus de la rage (*ici grossi environ un million de fois*) lui permet de passer de neurone en neurone.



L'ESSENTIEL

> Le virus de la rage est mortel pour l'hôte qu'il contamine, car il remonte les chaînes de neurones de proche en proche afin d'atteindre le cerveau.

> Les neuroscientifiques exploitent cette fonction : ce virus modifié lors de diverses manipulations génétiques permet aux chercheurs

de suivre son parcours. D'où une cartographie des réseaux neuronaux chez les animaux de laboratoire.

> Des reconfigurations encore plus complexes du virus permettent même aux scientifiques de « contrôler » ces circuits cérébraux pour en comprendre les fonctions.

L'AUTEUR



ANDREW J. MURRAY
chercheur en neurosciences
au Sainsbury Wellcome Centre
for Neural Circuits and
Behaviour, à Londres

RAGE

un virus pour explorer le cerveau

Comment cartographier les circuits neuronaux et identifier leur fonction avec une précision inégalée ? En utilisant le virus de la rage !

Au clair de lune, sur la lande anglaise, trois personnages de fiction sont les témoins d'une vision d'horreur : « Une horrible bête, noire, de grande taille, ressemblant à un chien, mais à un chien ayant des proportions jusqu'alors inconnues. La bête tenait ses crocs enfoncés dans la gorge de Hugo Baskerville. Au moment où les trois hommes s'approchaient, elle arracha un lambeau de chair du cou de Baskerville et tourna vers eux ses prunelles de feu et sa gueule rouge de sang... Le trio, secoué par la peur, s'enfuit en criant. » Sur les traces de Holmes et Watson, les historiens de la médecine ont suivi la terreur qu'Arthur Conan Doyle a suscitée chez les lecteurs de son *Chien des Baskerville* jusqu'à l'impact profond que la rage a laissée dans la conscience collective britannique contemporaine.

Capable de transformer le plus calme des petits chiens en une bête cruelle, mortel dans près de 100% des cas, le virus de la rage est considéré comme l'un des fléaux les plus redoutés de l'histoire. En 1804 déjà, les travaux du médecin allemand Georg Gottfried Zinke ont révélé que la pathologie se transmet par la salive des animaux infectés. Le germe

infectieux augmente par ailleurs la quantité de salive produite dans la cavité buccale, d'où l'excès de bave constaté chez les chiens enragés. Puis, dans les années 1880, Louis Pasteur a montré que le virus infecte le cerveau. Aucun de ces événements n'est dû au hasard. De fait, deux siècles de recherches ont à présent établi non seulement que le virus de la rage est transmis par la bave d'un animal infecté, mais qu'il exacerbe le comportement agressif de cet animal et son envie de mordre : grâce à une prouesse de l'évolution, le virus assure sa transmission en manipulant le cerveau de ses victimes, et donc leurs comportements.

Aujourd'hui, la rage tue plus de 59 000 personnes par an dans le monde. Mais grâce aux campagnes de vaccination et aux mises en quarantaine des animaux infectés, cette maladie n'est plus synonyme de terreur, du moins dans les pays développés. Des neuroscientifiques essaient même de tirer profit du germe malin, en concentrant leurs recherches sur la faculté du virus à sauter de neurone en neurone, depuis le site de morsure jusqu'au cerveau, sans être inquiété par le système de défense immunitaire. Ainsi, plusieurs équipes de scientifiques, dont la mienne, utilisent la rage pour visualiser les connexions entre neurones. ➤

> Notre cerveau contient des milliards de cellules, chacune étant connectée à des milliers d'autres. La cartographie de ces réseaux, la nature des informations reçues par un type particulier de neurone et la façon dont les signaux électriques sont échangés entre neurones nous permettent par exemple de mieux comprendre les phénomènes biologiques à l'origine de nos émotions et de nos comportements, voire de mieux prendre en charge certains troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson. Comment le virus de la rage nous aide-t-il en cela ?

La morsure d'un animal enrégé permet aux particules virales, ou virions, de traverser la peau et d'atteindre les tissus musculaires situés en dessous. Petite «capside», ou capsule, contenant un simple brin d'ARN (l'information génétique) et des protéines, le virion de la rage est recouvert de molécules pointues particulières: les glycoprotéines. C'est cette enveloppe de glycoprotéines qui lui permet précisément de pénétrer les neurones moteurs présents sur le site de la morsure; ces neurones commandent la contraction des muscles et sont les derniers maillons d'une longue chaîne d'autres neurones qui conduit au cerveau, la destination finale du virus.

LE VIRUS « DUPE » LES NEURONES

Plus précisément, les glycoprotéines se lient à un récepteur de la terminaison synaptique d'un neurone, l'endroit où ce dernier transmet une information à un neurone voisin. Comme les portes permettant de sortir de la zone sécurisée d'un aéroport – mais pas d'y entrer –, la terminaison synaptique contrôle une zone d'échange à sens unique – la synapse – entre deux neurones. Ainsi, la direction du flux entrant dans la synapse suit celle du signal électrique qui circule d'un neurone à l'autre, tout le long de la chaîne neuronale allant du cerveau aux muscles. Et c'est là la première particularité du virus de la rage: il se déplace à contre-courant jusqu'à atteindre le cerveau. Pour ce faire, un seul moyen possible: le virus «dupe» le récepteur auquel il se lie pour entrer dans le neurone par la synapse en empruntant la porte de... sortie.

Les virus sont connus pour détourner les fonctions des cellules hôtes pour leurs propres intérêts, mais peu excellent aussi bien que le virus de la rage. Une fois à l'intérieur du neurone, l'intrus se débarrasse de ses glycoprotéines et libère son ARN qui se met alors au travail: il utilise le matériel et l'énergie de l'hôte pour se «répliquer», c'est-à-dire produire des copies de lui-même, mais également des autres protéines du virus. Toutes ces copies fraîchement synthétisées s'assemblent ensuite et forment de nouveaux virions. Si la plupart des espèces de virus se répliquent tellement vite qu'elles forcent la cellule hôte à éclater, ce qui libère les nouvelles particules virales, l'agent de la rage, lui, prend

tout son temps et limite sa reproduction, ne créant que la juste dose de virions qui passeront dans d'autres neurones et poursuivront leur chemin.

Ainsi, le virus de la rage ne produit pas de dégâts cellulaires suffisants pour alerter le système immunitaire. Il laisse derrière lui une cellule hôte intacte et traverse la synapse, à contre-courant certes, mais *incognito*, à la conquête d'un nouveau neurone. Cette discrétion explique en partie la longue période d'incubation asymptomatique qui précède le déclenchement de la maladie, en général de un à trois mois chez les humains.

Ayant atteint un nouveau neurone, le virion répète sa chorégraphie: libération des glycoprotéines, réplication, assemblage de nouveaux virions, déplacement à contresens jusqu'au neurone «précédent». Ainsi, de cellules en cellules, le virus remonte le système nerveux, du premier neurone moteur rencontré dans le muscle jusqu'à la moelle épinière, puis jusqu'au cerveau (*voir l'encadré page ci-contre*).

Au début des années 2000, plusieurs équipes, dont celles de Gabriella Ugolini, de l'institut des neurosciences de Paris-Saclay, et de Peter Strick, de l'université de Pittsburgh, ont utilisé le virus de la rage pour suivre son trajet puis analyser des circuits neuronaux. C'était un défi de taille. Comment distinguer le premier saut du virus d'un neurone à l'autre du deuxième, et ainsi de suite, à partir d'images de neurones infectés? Pour résoudre ce problème, les chercheurs ont d'abord inoculé le virus à des animaux de laboratoire, puis les ont euthanasiés rapidement, afin que le virus n'ait eu le temps de traverser qu'une ou deux synapses. Cela leur a permis d'identifier les circuits cérébraux majeurs contribuant au contrôle moteur. Mais la technique avait ses limites. Les connexions entre neurones diffèrent: une synapse peut être «forte» ou «faible» et, selon, engendrer un signal qui aura plus ou moins d'impact sur >



**Le virus se déplace
incognito de neurone
en neurone,
sans les détruire**

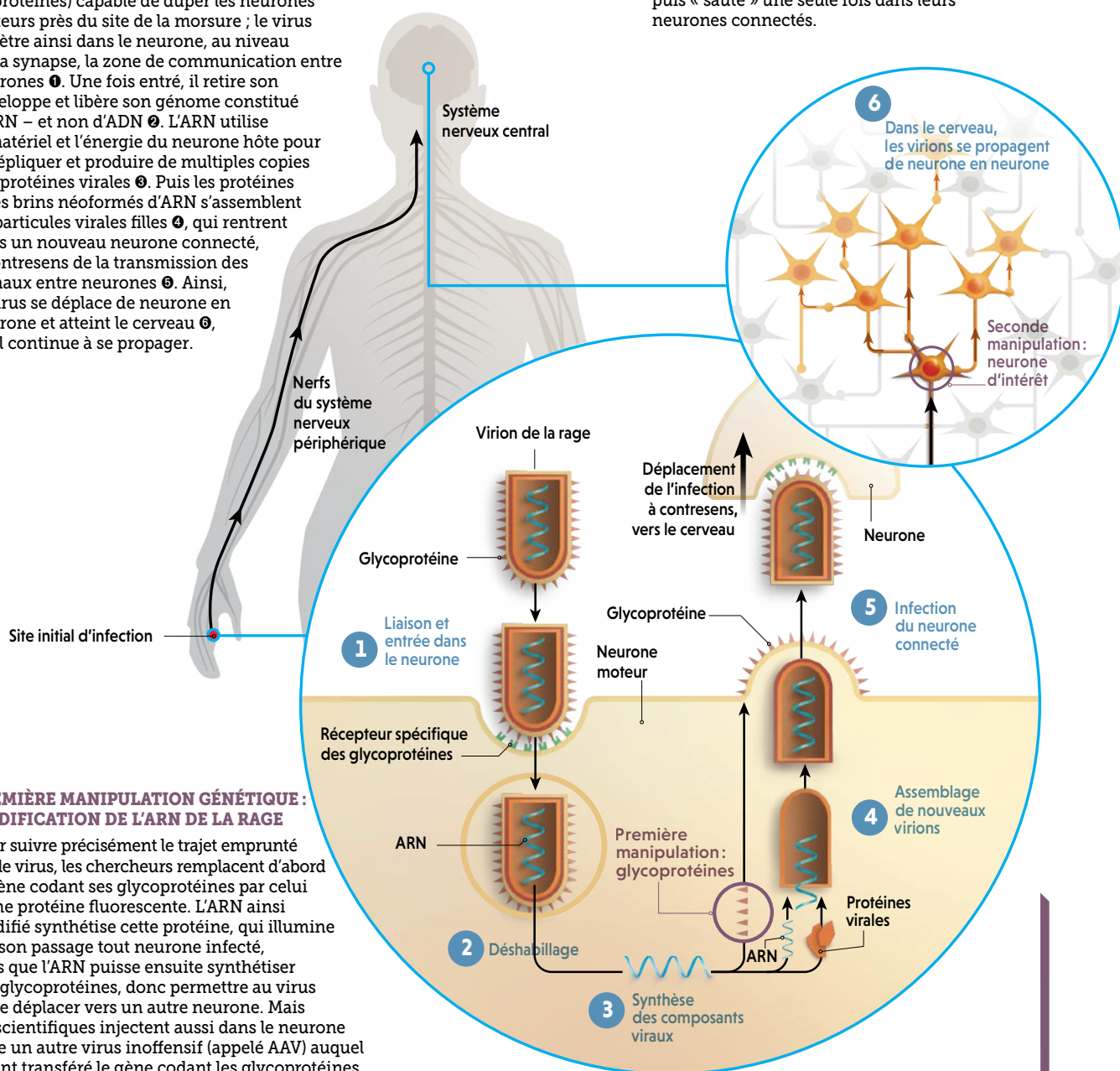


UTILISER LA RAGE POUR CARTOGRAPHIER LES CIRCUITS DE NEURONES

Le virus de la rage se fraye un chemin du site de la morsure jusqu'au cerveau en voyageant d'un neurone à l'autre. Des neuroscientifiques et des virologues exploitent cette aptitude pour analyser les connexions entre neurones dans des circuits cérébraux complexes. Différentes manipulations génétiques ont permis de rendre le virus fluorescent, afin de voir les neurones qu'il infecte, puis de l'obliger à ne sauter qu'une seule fois vers un autre neurone, afin d'identifier les connexions.

LE VIRUS DE LA RAGE NON MANIPULÉ

Le virion de la rage, ou particule virale, possède une enveloppe de glycoprotéines (une famille de protéines) capable de duper les neurones moteurs près du site de la morsure ; le virus pénètre ainsi dans le neurone, au niveau de sa synapse, la zone de communication entre neurones ❶. Une fois entré, il retire son enveloppe et libère son génome constitué d'ARN – et non d'ADN ❷. L'ARN utilise le matériel et l'énergie du neurone hôte pour se répliquer et produire de multiples copies des protéines virales ❸. Puis les protéines et les brins néoformés d'ARN s'assemblent en particules virales filles ❹, qui rentrent dans un nouveau neurone connecté, à contresens de la transmission des signaux entre neurones ❺. Ainsi, le virus se déplace de neurone en neurone et atteint le cerveau ❻, où il continue à se propager.



PREMIÈRE MANIPULATION GÉNÉTIQUE : MODIFICATION DE L'ARN DE LA RAGE

Pour suivre précisément le trajet emprunté par le virus, les chercheurs remplacent d'abord le gène codant ses glycoprotéines par celui d'une protéine fluorescente. L'ARN ainsi modifié synthétise cette protéine, qui illumine sur son passage tout neurone infecté, sans que l'ARN puisse ensuite synthétiser des glycoprotéines, donc permettre au virus de se déplacer vers un autre neurone. Mais les scientifiques injectent aussi dans le neurone cible un autre virus inoffensif (appelé AAV) auquel ils ont transféré le gène codant les glycoprotéines du virus de la rage. Ce gène permet au neurone de produire des glycoprotéines, dont les virions de la rage se servent alors pour sauter une fois – mais seulement une – vers un autre neurone.

SECONDE MANIPULATION GÉNÉTIQUE : ALTÉRATION DE L'ENVELOPPE VIRALE

Pour restreindre l'infection virale aux régions cérébrales d'intérêt, les chercheurs exploitent la variabilité des glycoprotéines dans la nature. En effet, les glycoprotéines portées par les virus qui infectent les oiseaux, par exemple, sont en général incapables de pénétrer dans une cellule de mammifères. Donc en remplaçant les protéines de l'enveloppe du virus de la rage par celles des virus aviaires, les chercheurs empêchent le virus de la rage modifié d'infecter les neurones de souris. Ensuite, ils équipent les neurones cibles du cerveau des souris de récepteurs spécifiques de ces glycoprotéines aviaires : ainsi, le virus de la rage modifié injecté directement dans le cerveau ne rentre que dans les neurones cibles, puis « saute » une seule fois dans leurs neurones connectés.

> «l'allumage» ou l'excitation du neurone suivant. Une synapse peut aussi se situer près du corps cellulaire du neurone (où se trouve le noyau) ou, au contraire, à l'extrémité des prolongements neuronaux. Et certains neurones n'ont qu'une seule connexion avec le neurone suivant, tandis que d'autres projettent des centaines de connexions. Cette hétérogénéité implique que le virus met plus ou moins de temps pour voyager d'un neurone à l'autre, ce qui complique encore l'analyse de son trajet.

Pour contourner cette difficulté, les scientifiques ont reconfiguré le virus de la rage. Les biologistes moléculaires savent depuis longtemps manipuler l'ADN: modifier le génome se fait désormais en routine dans les laboratoires. Certes, le virus de la rage n'est pas fait d'ADN, mais d'ARN. Peu importe: l'avènement de la génétique inverse, une technique qui a offert la possibilité de modifier des molécules d'ARN en manipulant leurs copies d'ADN complémentaire, a permis de franchir cet obstacle. En 1994 déjà, Matthias Schnell et Karl-Klaus Conzelmann, au Centre fédéral de recherche pour les maladies virales des animaux, à Tübingen, en Allemagne, ont réussi à fabriquer des virus fonctionnels à partir d'ADN et à en modifier le génome, c'est-à-dire le brin d'ARN qui code leurs fonctions particulières.

Cette technique de manipulation du génome a permis de mieux comprendre comment les différents gènes du virus contribuent à ses aptitudes. Ainsi, un seul gène est responsable du déplacement entre neurones, et c'est justement celui qui code les glycoprotéines. Retirez ce gène et le virus est encore capable d'infecter une cellule hôte, mais il y reste prisonnier. Cette découverte a fait entrer le virus de la rage dans le champ des neurosciences.

RECONFIGURER LE VIRUS POUR SUIVRE SON TRAJET

Ainsi, en 2007, les neuroscientifiques Ian Wickersham et Edward Callaway, alors à l'institut Salk d'études biologiques, à La Jolla, en Californie, conjointement avec Karl-Klaus Conzelmann et Stefan Finke, virologue de l'institut Friedrich-Loeffler, en Allemagne, ont mis au point une technique de cartographie des réseaux de neurones innovante. Première étape: remplacer le gène des glycoprotéines par celui d'un marqueur fluorescent. Le virus ainsi génétiquement modifié ne synthétise plus de glycoprotéines, mais des copies d'ARN de la protéine fluorescente (et de ses autres protéines virales). De sorte que les cellules infectées brillent de la couleur choisie par les chercheurs.

Deuxième étape: fournir au virus «fluorescent» les glycoprotéines manquantes par une autre voie biologique, afin que les nouvelles particules synthétisées dans les cellules hôtes puissent se vêtir de leur indispensable



UN VIRUS MANIPULATEUR

Le virus de la rage est capable d'augmenter la quantité de salive produite, où il est présent en grande quantité, et modifie le comportement de son hôte: l'animal alors «enragé», en mordant une cible, permet la transmission du virus.

enveloppe et sauter vers un autre neurone, mais une seule fois – pas plus. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé un autre type de virus, très simple, appelé virus adénoassocié (AAV), car on le trouve souvent associé à des virus plus gros nommés adénovirus. Les AAV contiennent non pas de l'ARN, mais une petite molécule d'ADN. Les chercheurs ont inséré dans son ADN le gène codant les glycoprotéines du virus de la rage. Ainsi, dans la cellule hôte qui a reçu les deux virus, le virus de la rage fluorescent redevient capable de traverser une synapse grâce aux glycoprotéines synthétisées par l'AAV. En revanche, il est incapable d'intégrer le gène des glycoprotéines dans son propre génome, car il est constitué d'ADN et non d'ARN. De sorte qu'une fois la synapse franchie, le virus de la rage est à nouveau bloqué. Les images révèlent ainsi les populations de cellules infectées une seule fois, et donc connectées au neurone cible.

Toutefois, une autre difficulté persistait: l'administration du virus de la rage directement dans le cerveau des animaux de laboratoire infectait tous les neurones dont les prolongements étaient en contact avec le site d'injection. Sans la possibilité de contenir cette infection initiale à un nombre restreint de neurones, les



chercheurs étaient incapables de différencier les neurones contaminés par l'injection de ceux infectés après que le virus a sauté à travers une synapse. La solution est venue d'un autre champ de recherche en virologie: l'étude des virus spécifiques des oiseaux.

AVEC L'AIDE DES AGENTS INFECTIEUX DES OISEAUX

En effet, dans la nature, on a découvert des familles entières de virus qui n'infectent que certains groupes d'animaux. Par exemple, le virus de la leucose du sarcome aviaire (ASLV) provoque souvent des cancers chez les poulets, mais est en général incapable d'infecter les cellules de mammifères. Comme le virus de la rage, cet ASLV est recouvert d'une enveloppe de glycoprotéines. Toutefois, ces molécules ont différentes configurations, et chaque sous-type se lie à un récepteur spécifique. Par exemple, la glycoprotéine EnvA («Env» pour enveloppe et «A» pour caractériser le sous-type) se fixe uniquement au récepteur TVA (pour *avian tumor receptor virus A*). De sorte que si une cellule ne porte pas à sa surface de récepteur TVA, elle ne peut pas être infectée par un virus à glycoprotéines EnvA.

Cette sélectivité a permis aux chercheurs de restreindre l'infection initiale par le virus de la rage à un type de neurones. Comment? Grâce à une technique nommée pseudotypage: en injectant le gène de la glycoprotéine EnvA dans des cellules en culture infectées par le virus de la rage fluorescent (qui ne produisait donc plus ses glycoprotéines), Ian Wickersham, Edward Callaway et leurs collègues ont produit des virions de la rage dont l'enveloppe portait des glycoprotéines EnvA issues du virus aviaire (et toujours aucune de leurs glycoprotéines d'origine). Le virus de la rage était ainsi incapable de pénétrer des cellules de mammifères. Sauf si l'on dotait le neurone cible, logé dans le cerveau d'une souris, d'un récepteur TVA. C'est

ce qu'ont fait les chercheurs, s'assurant ainsi que le virus de la rage n'infecterait que ce neurone, et pas un autre.

Puis le neurone portant le récepteur TVA (en réalité, il s'agit d'un petit groupe de neurones identiques) a aussi reçu un virus AAV contenant le gène des glycoprotéines du virus de la rage. Une fois à l'intérieur de la cellule cible, le virus de la rage a perdu son déguisement de poulet – son enveloppe de EnvA –, récupéré des glycoprotéines normales apportées par l'AAV et sauté au neurone suivant. En contraignant les virus de la rage à infecter un seul groupe de neurones de départ bien défini, les chercheurs ont ainsi obtenu une image précise des connexions cérébrales.

Cette technique, simple et élégante, que ses inventeurs ont nommée ΔG en référence aux glycoprotéines altérées, a vite conquis la communauté des neuroscientifiques. Grâce à elle, les chercheurs ont observé quels neurones communiquent entre eux. Mais, comme toutes les innovations, la méthode a ses limites: parfois, le nombre de connexions «allumées» n'est pas significatif – en moyenne, dix pour un neurone de départ infecté.

En 2015, quand Thomas Reardon, Thomas Jessell, Attila Losonczy et moi-même travaillions à l'université Columbia, à New York, nous avons utilisé cette technique pour explorer les circuits neuronaux responsables des commandes motrices, qui contrôlent nos muscles. Or, devant le faible nombre de connexions observées dans la moelle épinière ou dans le cerveau, nous avons suspecté que nous avions là une image très incomplète des circuits moteurs. Mais pourquoi? Nous avons découvert un phénomène de neurotoxicité: une fois le virus dans la cellule, celle-ci commençait à perdre de sa vitalité et mourait dans les deux semaines. Le virus perturbait le fonctionnement des neurones, de sorte qu'il nous était compliqué d'interpréter correctement nos résultats.

Nous avons donc demandé de l'aide à Matthias Schnell et Christoph Wirblich, de l'université Thomas-Jefferson, à Philadelphie, spécialistes de la biologie du virus de la rage. Ils ont immédiatement compris l'origine du problème: nous utilisons la mauvaise souche de virus. Elle avait été développée pour la fabrication de vaccins antirabiques. Or ces derniers incorporent des souches spéciales de particules virales sélectionnées pour leur capacité à se reproduire anormalement vite: les nouveaux virions détruisent ainsi les cellules cibles et sont libérés, si bien qu'ils alertent le système immunitaire très tôt, quand il n'est pas encore trop tard. Et comme nous travaillions avec des souris, nos nouveaux collègues ont suggéré que nous devions utiliser une autre souche virale, délaissée depuis de nombreuses années, mais qui infectait les neurones de rongeurs.

Un seul gène est responsable du déplacement du virus entre les neurones

> Le virus à l'origine de cette souche avait été isolé dans la nature puis «fixé» en laboratoire, c'est-à-dire introduit plusieurs fois dans le cerveau de souris ou dans des lignées de cellules murines, afin qu'il évolue et se spécialise pour le système nerveux de souris. Ainsi, avec cette nouvelle souche et la technique ΔG de traçage neuronal, nous avons visualisé un nombre beaucoup plus important de connexions que celles observées précédemment pour les circuits du contrôle moteur; les protéines virales n'ont pas alerté le système immunitaire des souris et leurs neurones sont restés suffisamment fonctionnels.

Nous sommes alors passés à l'étape suivante: nous avons modifié la technique ΔG en remplaçant, dans les virus de la rage, le gène de la protéine fluorescente par celui d'une protéine photosensible, la canal-rhodopsine, découverte initialement dans une variété d'algue verte. Quand de la lumière bleue active cette protéine, un canal situé en son centre s'ouvre et permet l'entrée d'ions chargés positivement dans le neurone cible, lequel émet alors un signal électrique (ce neurone continuait néanmoins à briller, car nous avons en fait utilisé une version de la canal-rhodopsine qui contenait aussi une protéine fluorescente). Résultat: nous avons observé l'excitation de circuits neuronaux pendant que les souris effectuaient certaines tâches, et nous avons pu «allumer» et «éteindre» ces circuits à notre convenance (en stimulant la canal-rhodopsine avec un laser bleu), jusqu'à un mois après l'infection. De quoi envisager, pour l'avenir, des tests permettant d'identifier les groupes de neurones responsables de certains comportements.

LA RAGE EXPLIQUE COMMENT FONCTIONNE NOTRE SYSTÈME VISUEL!

D'autres équipes de neuroscientifiques ont travaillé avec différentes versions du système ΔG et cartographié des réseaux de neurones pour comprendre comment ils contribuent aux perceptions et aux comportements des animaux. Prenons l'exemple du système visuel. Quand la lumière entre dans l'œil, les neurones logés derrière la rétine, appelés cellules ganglionnaires, transmettent des signaux au cerveau. Jusque-là, les scientifiques pensaient que l'information passait par différents relais cérébraux avant d'être traitée dans le cortex cérébral. L'équipe suisse de Botond Roska, de l'institut Friedrich-Miescher pour la recherche médicale, a utilisé le système ΔG de la rage pour traquer les signaux émis par les cellules ganglionnaires de la rétine vers le noyau géniculé latéral, une région du cerveau uniquement considérée comme un relais de l'information.

Quelle a été la surprise des chercheurs: ils ont en fait découvert trois types de neurones dans ce noyau, chacun traitant déjà l'information

La cartographie neuronale avec ce virus n'en est qu'à ses débuts

de façon distincte. Ainsi, moins d'un tiers des neurones sert effectivement de relais d'information jusqu'au cortex. Mais près d'un autre tiers reçoit des combinaisons de signaux provenant d'un seul œil, et les 40% restants, des signaux issus des deux yeux. Conclusion: si le noyau géniculé latéral intervient bien à un stade précoce du traitement de l'information visuelle, la plupart des neurones le constituant sont déjà capables d'intégrer des données de sources multiples. Des résultats qui ont précisé comment le cerveau traite l'information visuelle.

COMMENT TENONS-NOUS DEBOUT DANS LE MÉTRO?

Quant à nous, à l'université Columbia, nous nous sommes intéressés aux neurones du noyau vestibulaire latéral, la région du cerveau responsable du maintien de l'équilibre. Imaginez que vous êtes dans le métro, qui se met brutalement à freiner, sans raison apparente. Presque de façon instinctive, vous déplacez vos pieds pour compenser l'effet, tendez vos jambes et peut-être attrapez la barre centrale la plus proche. Comment le cerveau active-t-il si vite le bon groupe de muscles dans ce genre de situation?

Nous avons montré que le noyau vestibulaire latéral des souris contient deux groupes de neurones anatomiquement distincts, chacun ayant ses propres connexions avec le reste du système nerveux. Le premier groupe s'active instantanément quand le cerveau perçoit que le corps est instable; ces neurones permettent l'extension des membres pour augmenter la surface de support. Puis le second groupe renforce et stabilise les articulations des membres; cela permet au corps de retrouver sa position de départ. Nous avons en effet la possibilité d'activer ces neurones en envoyant simplement une lumière bleue dans le noyau vestibulaire latéral grâce à une fibre optique: quand la lumière s'allumait, les souris ajustaient la position de leurs membres, comme pour se retenir de tomber, alors même qu'elles n'étaient pas déséquilibrées.

L'équipe de Nao Uchida, à l'université Harvard, aux États-Unis, a enquêté sur un troisième point: la fonction des neurones qui libèrent de la dopamine, un neurotransmetteur,

EN CHIFFRES

59 000

décès par an dans le monde à cause du virus de la rage. On en compte bien moins qu'il y a un siècle, car les campagnes de vaccination et les mises en quarantaine d'animaux infectés limitent sa propagation.

c'est-à-dire une molécule de communication entre neurones. Ces neurones dits dopaminergiques, issus de deux régions du cerveau, la substance noire compacte et l'aire tegmentale ventrale, sont connus pour intervenir dans le système cérébral du plaisir et de la récompense: ils s'allument par exemple dès qu'un animal reçoit une friandise ou quand un stimulus annonce son arrivée imminente (un peu comme cela se passe dans votre cerveau quand vous mangez un bonbon ou entendez le bruit du papier qui l'enveloppe).

TRAITER DES MALADIES CÉRÉBRALES?

Pour déterminer la nature de l'information reçue par ces neurones et leur fonction, les chercheurs ont dû identifier les régions auxquelles ils sont connectés. Grâce au système ΔG de la rage, l'équipe de Harvard a découvert que les neurones dopaminergiques de la substance noire compacte perçoivent des informations sur la pertinence d'un stimulus: ce bruit de papier me promet-il une gourmandise? Quant aux neurones de l'aire tegmentale ventrale, ils reçoivent des données sur la qualité de la récompense: à quel point vais-je me faire plaisir en mangeant cette friandise?

Parfois, les neurones dopaminergiques de la substance noire compacte dégèrent. C'est le cas dans la maladie de Parkinson. Or Nao Uchida et ses collègues ont aussi découvert, avec surprise, que les signaux les plus forts reçus par les neurones de la substance noire compacte proviennent du noyau subthalamique, une région du cerveau impliquée dans le contrôle des mouvements. Le fait d'activer ce noyau en y implantant une électrode – une technique connue sous le nom de stimulation cérébrale profonde – permet souvent de diminuer les symptômes des patients parkinsoniens. Supposant que la connexion «forte» ainsi identifiée explique pourquoi la stimulation fonctionne souvent chez les patients, les neuroscientifiques en ont déduit qu'en stimulant d'autres régions du cerveau communiquant avec la substance noire compacte, on pourrait aider certains patients. Des études sont en cours pour déterminer lesquelles.

Les recherches mettant en œuvre le virus de la rage n'en sont qu'à leurs balbutiements. D'autres découvertes sur les circuits de neurones et leurs fonctions sont attendues, notamment pour mieux traiter certaines maladies neurologiques. Ce virus a tant manipulé les hommes pendant des milliers d'années qu'il a bien mérité d'être à son tour manipulé. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. Watabe-Uchida et al., **Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons**, *Neuron*, vol. 74, pp. 858-873, 2012.

I. R. Wickersham et al., **Monosynaptic restriction of transsynaptic tracing from single, genetically targeted neurons**, *Neuron*, vol. 53, pp. 639-647, 2007.

Dans le cadre de l'exposition *Océan, une plongée insolite*

LES { Partagez les savoirs }
RENDEZ-VOUS DU
MUSÉUM

Entrée gratuite

Au Jardin
des Plantes

Détails sur mnhn.fr,
rubrique :
"les rendez-vous du Muséum"

POUR LA
SCIENCE

TABLE-RONDE

Lundi 8 avril - 19h
L'océan, vecteur d'imaginaire ?
Animée par *Émilie Mariat-Roy*,
anthropologue, Muséum
Avec *Guigone Camus*, ethnologue,
Université de la Polynésie Française
Brigitte Gauvin, médiéviste,
Université de Caen
Patrick Geistdoerfer, océanographe,
membre de l'Académie de Marine

PROGRAMMATION AUDIOVISUELLE

Samedi 13 avril - 15h
La mer sensible
Échanges avec *Hélène Artaud*,
anthropologue, Muséum
Hélène David, photographe
Hervé Glotin, bioacousticien, CNRS -
Université de Toulon
Projection du film de *Sonia Levy*,
For the Love of Corals (26 min), suivie
d'une conversation entre l'artiste et *Sébastien Faninoz*, biologiste

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution
36 rue Geoffroy St-Hilaire, Paris 5^e

COURS PUBLICS

L'homme et la mer
Avec *Frédérique Chlous*,
professeure d'anthropologie sociale
et directrice du département
Homme et Environnement, Muséum.

Jeudi 4 avril - 18h
**Les questions de
l'anthropologie maritime**

Jeudi 11 avril - 18h
**Les milieux marins,
des espaces appropriés ?**

Jeudi 18 avril - 18h
**Les marquisiens, peuple
de l'océan**

Grand Amphithéâtre du Muséum
57 rue Cuvier, Paris 5^e



L'ESSENTIEL

> Le mot « Hexagone » sert souvent à désigner la France métropolitaine et continentale.

> On peut se demander si la carte géographique de ce territoire est bien représentée par un hexagone régulier.

> Comme critère de qualité de cette représentation, les auteurs ont choisi l'aire totale

des non-recouvrements, qui doit être minimale.

> Leurs calculs ont montré que le polygone régulier qui représente le mieux la France métropolitaine n'est pas un hexagone, mais un carré.

LES AUTEURS

KAREL ZIMMERMANN
physicien, a été maître de conférences à l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris, et chercheur à l'Inra (unités MIG puis MaIAGE)

FRANÇOIS RODOLPHE
mathématicien, a été chercheur à l'Inra (unités MIG puis MaIAGE)

TATIANA ZHARINOVA-ZIMMERMANN
infographiste

JOËL POTHIER
bio-informaticien, maître de conférences à Sorbonne Université, à Paris

Aux quatre coins de l'Hexagone

Quel est le polygone régulier qui représente le mieux la carte de la France métropolitaine et continentale ? Des calculs simples d'optimisation répondent à la question et montrent que le surnom d'« Hexagone » est plutôt usurpé.

Les Italiens nomment souvent la partie continentale de leur pays « la Péninsule », qualificatif géographique incontestable. Les médias italiens emploient aussi l'expression « la Botte » (*la Stivale*) pour désigner leur pays lorsqu'ils parlent d'économie ou de météorologie, et c'est souvent ainsi qu'en France on dénomme l'Italie. Sur une carte géographique, la ressemblance de l'Italie avec une botte est en effet frappante.

La France, elle, reçoit un nom dont la justification est bien moins évidente. « L'Hexagone » est l'antonomase utilisée très couramment dans ce pays pour désigner la France métropolitaine continentale. On la trouve dans des titres de livres, dans la publicité, etc. D'ailleurs, le titre de cet article est un emprunt à des hommes politiques peu férus de rigueur géométrique. Or nous avons demandé à des collègues et amis étrangers « innocents » (ceux qui ne savaient pas que la France devrait être un hexagone !) à quoi ressemblait, selon eux, la carte du pays. Plus d'un quart des réponses (27%) ont évoqué une étoile à cinq branches ou un pentagone, 8% un octogone ou

un carré, mais la plupart des réponses (« une peau tannée », « un fantôme », « une tête de chien »...) correspondaient davantage à des réponses au test de Rorschach utilisé par les psychologues qu'à l'évocation d'une figure géométrique simple et élégante. Et surtout, personne n'a évoqué d'hexagone, régulier ou non.

UN MYTHE HEXAGONAL

Le mythe de l'hexagone français a plusieurs explications. Si certains géographes ont préféré un pentagone, comme Théophile-Sébastien Lavallée sous le Second Empire et Emmanuel de Martonne sous la Troisième République, ou un octogone, comme Élisée Reclus à la fin du XIX^e siècle, l'hexagone semble l'avoir emporté parce qu'il incluait plus explicitement l'Alsace et la Moselle !

Certains ont justifié ce choix en parlant de « six points saillants ». Il est incontestable que six points du plan, choisis plus au moins arbitrairement, forment un hexagone irrégulier, mais cela est peu informatif : si l'on choisissait huit points, la France ressemblerait à un octogone, et plus on choisit de points sur le contour de la France,